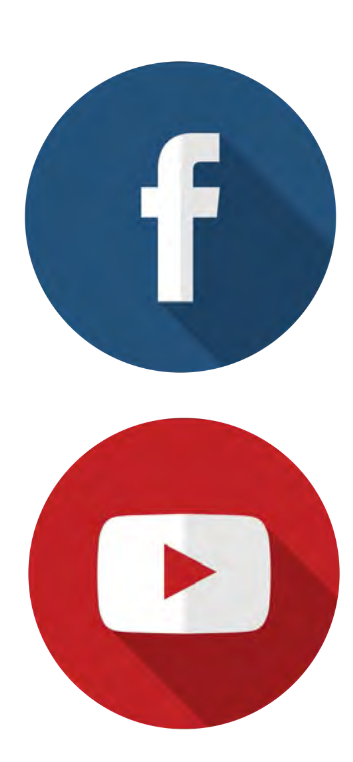
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

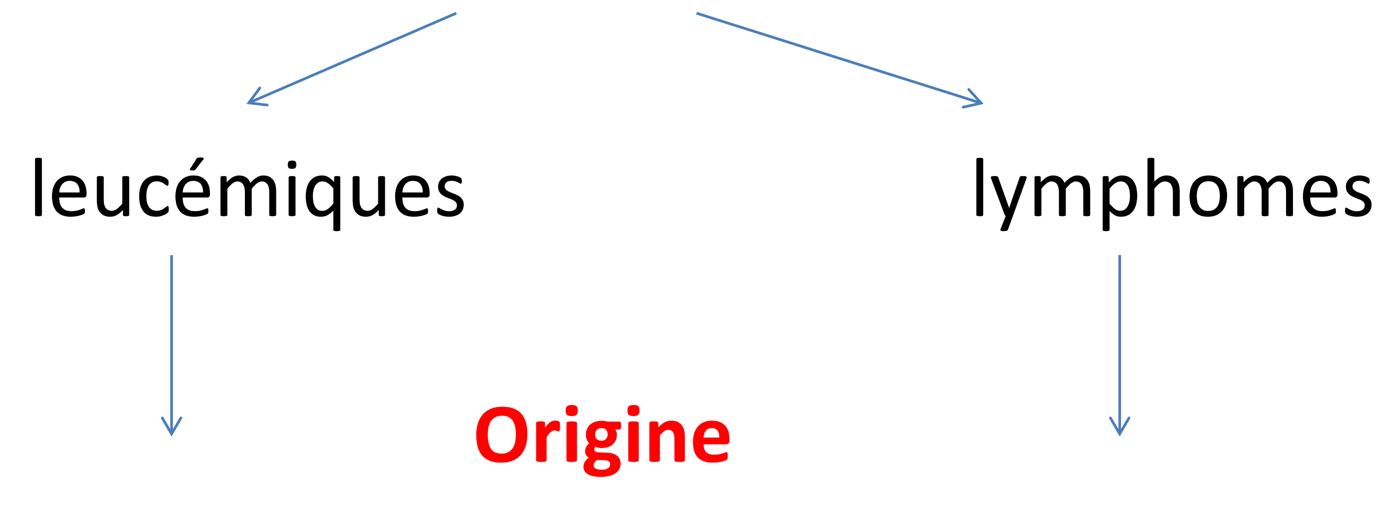






LEUCEMIES AIGUES

GENERALITES



DEFINITION

Les leucémies aiguës sont

- Des proliférations malignes et clonales
- De cellules hématopoïétiques immatures (blastes)
- Bloquées dans leur processus de différenciation
- Envahissent:
  - la moelle osseuse
  - le sang périphérique
  - les organes hématopoïétiques (rate, ganglions, foie ...)
  - Les organes non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central).

DEFINITION

On définit 2 types de LA: en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint :

lymphoblastiques (LAL)

myéloblastiques (LAM)

EPIDEMIOLOGIE

- LAM: plus fréquentes chez l'adulte

  l'incidence est de 4/100.000 habitants/an

  leur incidence augmente avec l'âge

  prédominance de sexe égale

- LAL: plus fréquentes chez l'enfant

  C'est le cancer le plus fréquent de l'enfant (pic 2-5 ans) + adulte jeune

  Plus rare chez l'adulte en particulier après 50 ans

  incidence de 1 à 3 cas/100 000 habitants/an

ETIOLOGIES

L'étiologie reste inconnue

il existe des facteurs de risque leucémogénes:

- Facteurs génétiques: trisomie 21,
  anémie de Fanconi …
- Facteurs d'environnement:
  chimiothérapie(alkylants,VP16); radiations ionisantes; benzène; tabagisme; pesticides.
- Maladies pré leucémiques: syndromes myéloprolifératif
  syndromes myélodysplasiques
- Origine infectieuse: EBV dans la LAL de burkitt; HTLV1

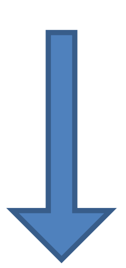
Physiopathologie

Capacité **prolifération** accrue au niveau de la moelle

Perte capacité de différenciation Jusqu'à la cellule mature

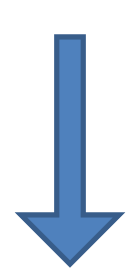
Accumulation de cellules blastiques

Envahissement moelle



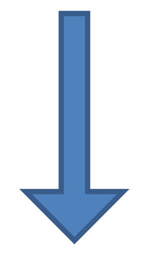
Insuffisance médullaire Quantitative
- Anémie
- Neutropénie
- thrombopénie

Lyse tumorale



Complications métaboliques
- Insuffisance rénale
- Hyperkaliémie
- CIVD

Envahissement organes Hémato et non hémato



- Syndrome tumoral
- leucostase

ETUDE CLINIQUE

Début brutal : 3 mois +++ aigue

Circonstances de découverte:

- ✓ Altération rapide de l'état général
- ✓ Syndrome d'insuffisance sanguine
- ✓ Douleurs osseuses
- ✓ Syndrome tumoral
- ✓ une complication : neuroméningée
- ✓ rarement une découverte fortuite

ETUDE CLINIQUE

Signes d'insuffisance sanguines:

- **un syndrome anémique** : souvent profond
  - Signes fonctionnels: asthénie, vertiges, céphalées
  - Signes physiques: pâleur, dyspnée, tachycardie , hypoTA

- **un syndrome infectieux** :
  - fièvre associée à un point d'appel clinique : (pneumopathie, angine, cutanée, digestive..).
  - fièvre isolée
  - Gravité des infections en cas de neutropénie
  - risque de septicémie à BGN et choc septique.

ETUDE CLINIQUE

- **Syndrome hémorragique:** caractère **spontané**
  - Cutanés : pétéchies, hématomes
  - Muqueux : gingivorragies, épistaxis hyperménorrhée
  - viscérale

ETUDE CLINIQUE

Syndrome tumoral: LAL, LAM4, LAM5

- **hypertrophie des organes hématopoïétiques** :
  adénopathies superficielles, hépatomégalie, splénomégalie
- **localisations cutanées** : nodules ou placards fermes enchâssés dans le derme, indolores.
- **localisations neuro-méningées** : méningite leucémique ++++
  - signes d'hypertension crânienne (céphalées, vomissements), une atteinte des nerfs crâniens
  - voire asymptomatique
  - Sont à rechercher et à prévenir de façon systématique par des Ponctions lombaires (PL)
  - Elles sont plus fréquentes dans les LAL , LAM4 , LAM5 , les formes hyper leucocytaires , et lors des rechutes

ETUDE CLINIQUE

- **atteinte des gonades** (testicules, ovaires) : surtout lors des rechutes (atteinte testiculaire initiale rare : 1-2% des garçons).
- **hypertrophie gingivale**: très évocatrice de LA monoblastique .
- **atteinte osseuse**: peu fréquente , surtout dans les LAL
- **tumeur localisée** : rare mais pouvant constituer un piège diagnostique, (chlorome) de siège variable de nature myéloblastique

ETUDE CLINIQUE

Aspects cliniques particuliers: complications

- **syndrome de leucostase:**

LA très hyperleucocytaires

temps de doublement très rapide LAM5, LAM6

Leucostase cérébrale: confusion, agitation, coma

Leucostase pulmonaires: dyspnée, cyanose, détresse respiratoire

- **Syndrome hémorragique par coagulopathie de consommation** (CIVD): les LAM promyélocytaire LAM 3

- Résulte de la libération des protéines des grains cytoplasmiques contenus dans les blastes.
- vastes hématomes , saignement prolongé aux points d'injection , écchymoses en carte géographique
- Il expose à un risque hémorragique majeur, notamment cérébroméningé

ETUDE BIOLOGIQUE

HEMOGRAMME

- Globules blancs: normal/élevé/diminué
  la neutropénie est constante
  Une monocytose (LA monocytaire)

- Hémoglobine : anémie normocytaire ou macrocytaire normochrome arégénérative
  souvent < 7g/dl

- Plaquettes : thrombopénie, variable
  souvent < 50 000 elt/mm^3

ETUDE BIOLOGIQUE

FROTTIS SANGUIN

- Goutte de sang/étalement/coloration MGG
- **oriente** le diagnostic
- Présence de cellules blastiques:

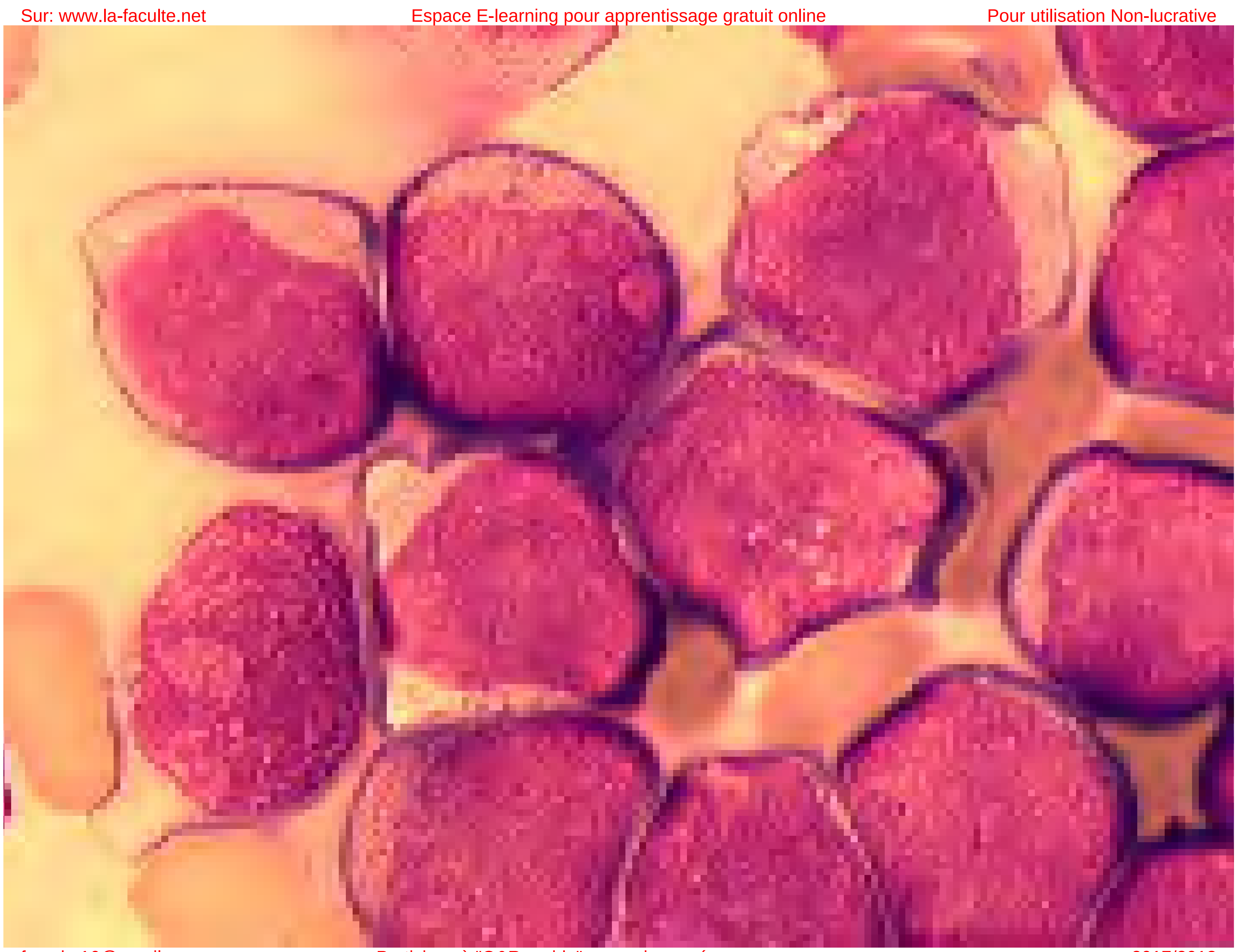
Cellules jeunes: taille 15-20µ

N/P élevé

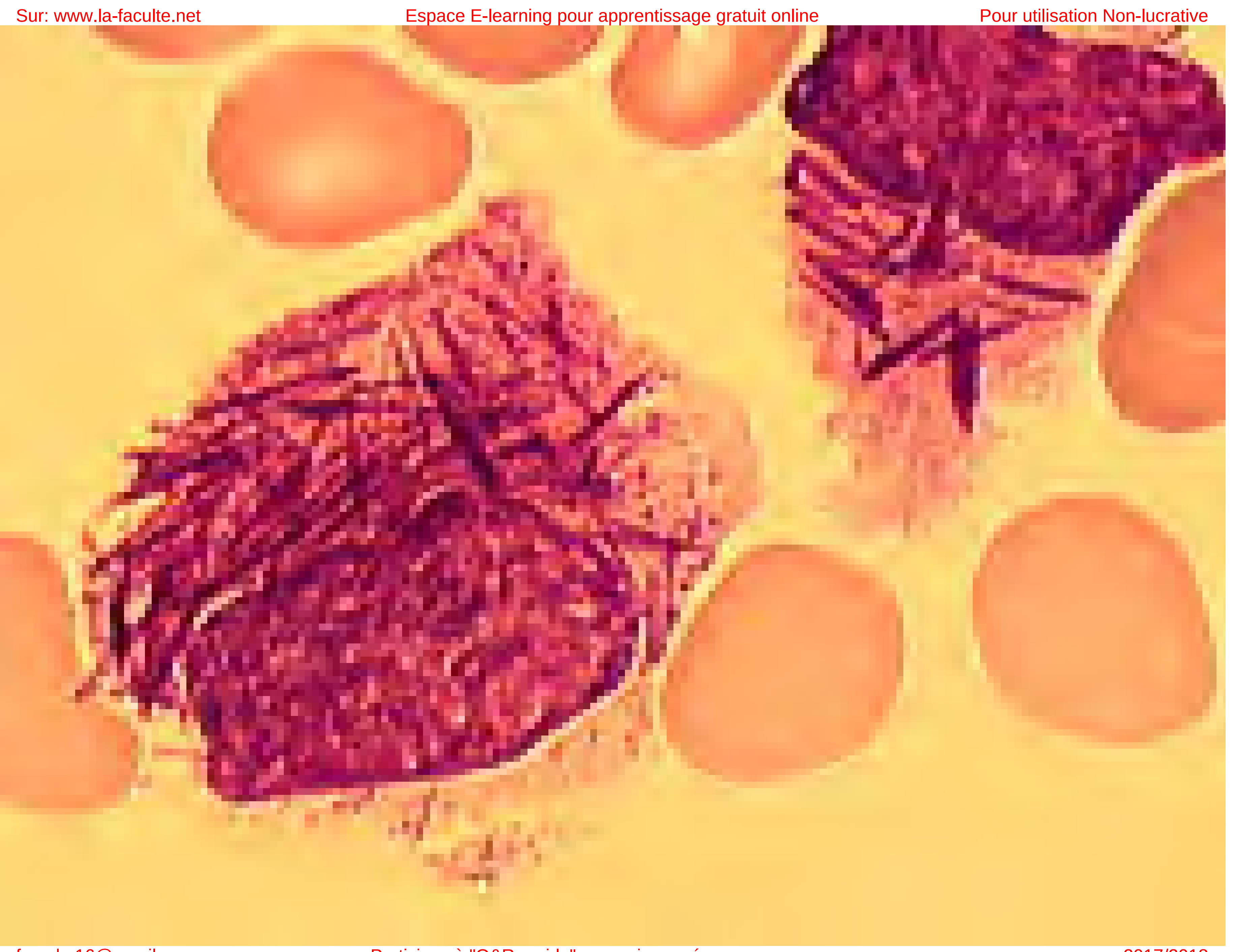
chromatine **fine nucléolée**

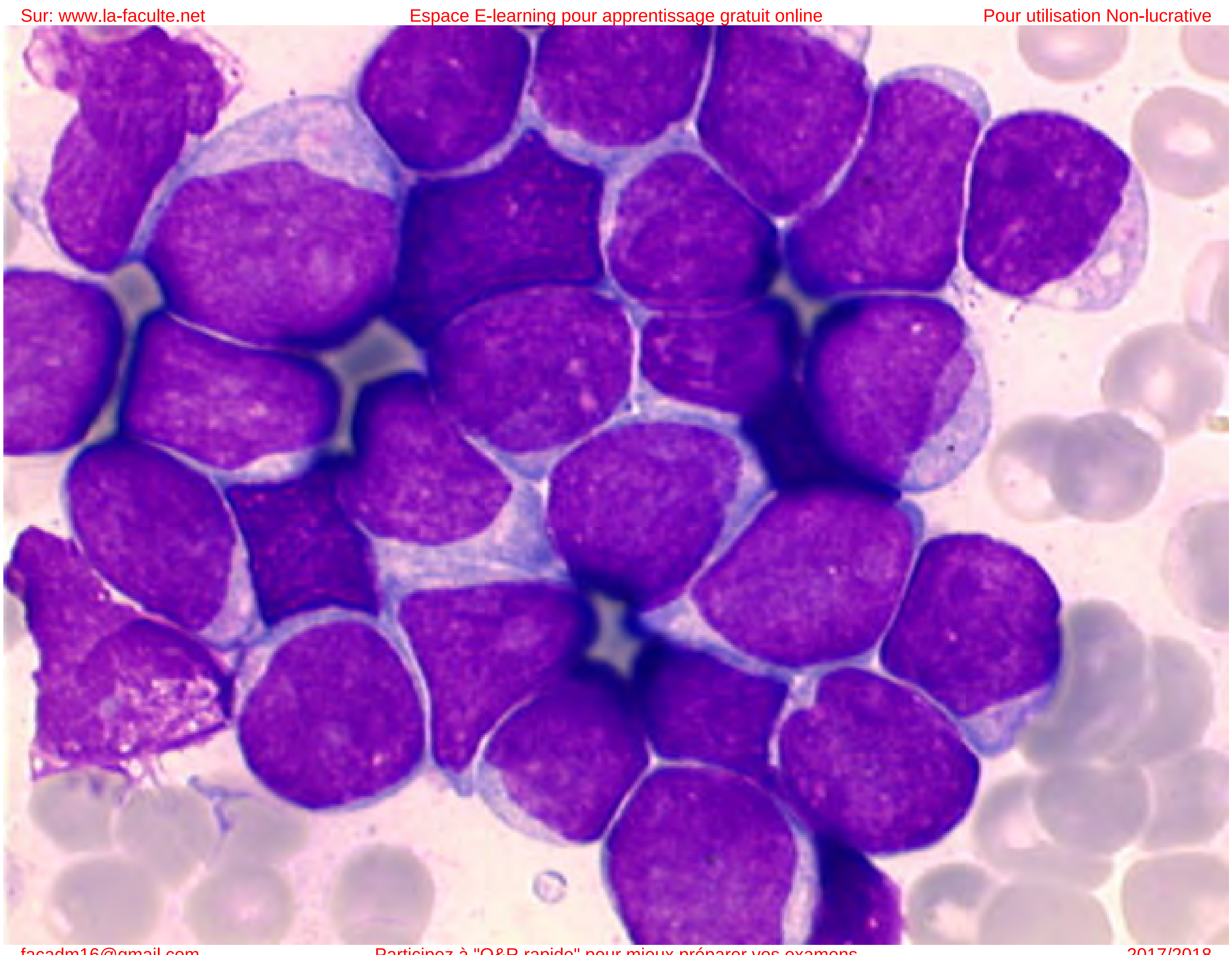
cytoplasme **basophile**,+/- granulations ou bâtonnets d'Auer = LAM

- NB: **l'absence de blastes n'élimine pas la LA**









ETUDE BIOLOGIQUE

MEDULLOGRAMME: clé du diagnostic +++, **indispensable**

- Ponction: épine iliaque postéro-supérieure , ou sternale

- **confirme** le diagnostic :

  infiltration médullaire blastique >= 20%

- étude cytologique : classification FAB

  LAL : granulation **négative** LAL1 LAL2 LAL3

  LAM : **souvent** granulation **positive** LAM0 à LAM7

ETUDE BIOLOGIQUE

COLORATIONS CYTOCHIMIQUES

- Myéloperroxydase ou noir soudan:

  LAM si blastes + >3% : positive

  LAL si blastes + <3% : négative

- Estérases positives :

  LAM4 ou LAM5

- PAS: glucides

  LAM: PAS (-)

  LAL: PAS (+)

ETUDE BIOLOGIQUE

ETUDE IMMUNOLOGIQUE: Intérêt diagnostic :

1- distinguer les LAM des LAL

2- identifier la lignée en cause: B ou T

3- identifier une leucémie aiguë biphénotypique (associe caractères morpho et/ou immuno des LAL et LAM)

LAL B: CD19, CD20, CD22

LAL T: CD5, CD7, CD3

LAM: CD13, CD33, Myéloperroxydase

Biphénotypique : coéxpréssion des marqueurs myéloides et des marqueurs B ou T

ETUDE BIOLOGIQUE

ETUDE CYTOGENETIQUE:

Intérêt pronostic

primordiale pour les décisions thérapeutiques

chromosome Philadelphie dans les LAL : de très mauvais pronostic, nécessitant **un recours à une allogreffe CSH)**

CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES LAM: FAB

Type FAB	Définition	peroxydase / noir soudan	estérase	Inhibition F
LAM0	Indiffèrencié	–	- –	
LAM1	Sans maturation	+	–	
LAM2	maturation	++	–	
LAM3	promyélocytaire	+	–	
LAM4	Myélo monocytaire	+	+ ++	+++
LAM5	monoblastique	+/-	+++	+++
LAM6	Erythro leucemie			
LAM7	Megacaryo cytaire			

CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES LAL: FAB

TYPE	L1	L2	L3
Taille	Petite homogène	Grande hétérogène	Grande homogène
Rapport N/P	élevé	Moins élevé	moyen
Noyau	régulier, normal	irrégulier, encoché	régulier, rond ou ovale
chromatine	homogène	variable	variable
Nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
cytoplasme	Basophilie faible	variable, parfois intense	très intense
vacuoles	présence variable	présence variable	présentes et volumineuses

Sous classification des LA de la lignée lymphocytaire B

	LAL Pro B	LAL B commune	LAL Pré B	LAL B mature
CD19	+	+	+	+
CD34	+	+	-	-
HLA DR	+	+	+	+
CD22	+ (cytoplasme)	+	+	+
CD10	-	+	+	-
CD20	-	+/-	+/-	+
cµ/IgM	-	-	cµ +	IgM +
CD79a cy	+	+	+	+
CD79b	+/-	+	+	+
FMC7	-	-	-	+/-

Sous classification des LAL de la lignée lymphocytaire T

	Prothymocytes LAL-pro T	Thymocytes immmatures LAL-pré T	Thymocytes communs LAL T corticale	Thymocytes matutes LAL T mature
CD 34	+/-	-	-	-
CD 7	+	+	+	+
CD2	+	+	+	+
CD 5	+	+	+	+
CD 1a	-	-	+	-
CD 3	+(cytoplasme)	+(cytoplasme)	+(cytoplasme)	+
TCR	-	-	+(cytoplasme)	+
CD 4	-	-	+	soit - / +
CD 8	-	-	+	soit - / +
CD 38	+	+	+/-	-
HLA DR	+	+		

Score de l'EGIL pour les LA biphénotypiques

	lignée B	lignée T	lignée Myéloide
2 points	CD79, cμ, CD22	CD3, TCR	MPO, (lysozyme)
1 point	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65, CD117
0,5 point	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a	CD14, CD15, CD64

BILAN D'EXTENSION

- Radiographie pulmonaire: systématique
  ADP médiastinales
  Foyer infectieux
  Cardiomégalie
  Poumon de leucostase
- Ponction lombaire
- Echographie abdomino - pelvienne:
  Syndrome tumoral profond

BILAN DES COMPLICATIONS

- Bilan d'hémostase: CIVD (TQ, dosage fibrinogène, recherche PDF et complexes solubles)
- Fond d'œil: hémorragies rétiniennes
- Bilan biochimique: syndrome de lyse tumorale (hyper uricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, pouvant entrainer une insuffisance rénale)

FACTEURS PRONOSTICS

Les facteurs de mauvais pronostic:

- Hyperleucocytose > 50 000 elt/mm^3
- Age > 60 ans
- Type cytologique: LAM0, LAM6, LAM7, LA bi phénotypique
- Anomalies chromosomiques : Ph +
- Réponse initiale au traitement : résistance primaire au traitement

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

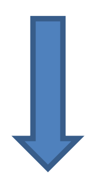
- Groupage sanguin phénotypé
- Bilan métabolique: bilan hépatique, glycémie, taux d'albumine
- Sérologies virales HIV – HBC – HCV
- Electrocardiogramme et échographie cardiaque à la recherche d'une souffrance myocardique contre indiquant les Anthracyclines

TRAITEMENT

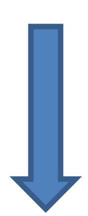
Urgence thérapeutique ++++

Médecin généraliste:

début brutal, signes d'insuffisance sanguine



- Hémogramme avec frottis sanguin
- Pas d'injection intra musculaire , corticoïdes AINS ni d'aspirine
- Hydratation, transfusion sanguine, antibiothérapie



Orienter dans un service spécialisé

BUTS DU TRAITEMENT

1/Préserver le pc immédiat :

améliorer le confort et TRT des Complications :TRT symptomatique

2/Obtention rémission complète : TRT spécifique

- Disparition du syndrome tumoral (examen clinique normal – bilan d' éxtension normal)
- Hémogramme normal (FS : pas de blastes)
- Moins de 5% de blastes médullaires

3/Obtenir une guérison : greffe de moelle osseuse si donneur HLA compatible

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Anémie: transfusions de culots globulaires phénotypés
- Syndrome hémorragique: corticoïdes à dose hémostatique ,
  transfusions de CSP ou mieux CUP
- Syndrome infectieux:
  - isolement, hygiène corporelle, bains de bouche.
  - Si fiévre: rechercher un foyer infectieux et méttre des antibiotiques à large spectre adapté après antibiogramme
- Complications métaboliques: hyperhydratation 3L/m^2 (2/3 de SGI et 1/3 de SSI) , les hypo-uricémiants

TRAITEMENT SPECIFIQUE

✓ Traitement d'induction:

- obtention de la rémission complète
- Prophylaxie méningée (radiothérapie si atteinte)

✓ Traitement de consolidation:

éradiquer la maladie résiduelle

✓ Traitement d'entretien :

maintenir la rémission compléte

TRAITEMENT SPECIFIQUE LAM

- Induction: Anthracyclin e

  Cytosine arabinoside (ARA-C)
- Consolidation : ARA-C à forte dose 2 à 4 cures
- Entretien : aucune valeure

- Cas particulier: LAM3: traitement par acide trans rétinoique (ATRA) capable de différencier les blastes en PN

TRAITEMENT SPESIFIQUE
LAL

- Induction: LINKER =

  Anthracyclines + Vincristine + Corticoïdes
- Consolidation: BFM
- Interval thérapie : méthotréxate
- Entretien per os : purinéthol + méthotréxate

RESULTATS

- Rémission complète:
  - 70% → LAM
  - 80% → LAL standard de l'adulte
- Survie à 3 ans:
  - 20% → LAM (sauf LAM3)
  - 30-50% → LAL de l'adulte
  - 70% → LAL de l'enfant

TRAITEMENT CURATEUR

- La greffe de moelle osseuse : GERISON
  si donneur HLA compatible
- INDICATION :

LAM : 1ére rémission complète (sauf LAM3)

LAL : 2éme rémission complète

1ére rémission si philadelphie positif

RECHUTE :

- réapparition des signes cliniques et/ ou biologique de la maladie
- médullaire
- éxtra médullaire :la fréquence des atteintes méningée et testiculaire